UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

Année 1973 n° 94

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

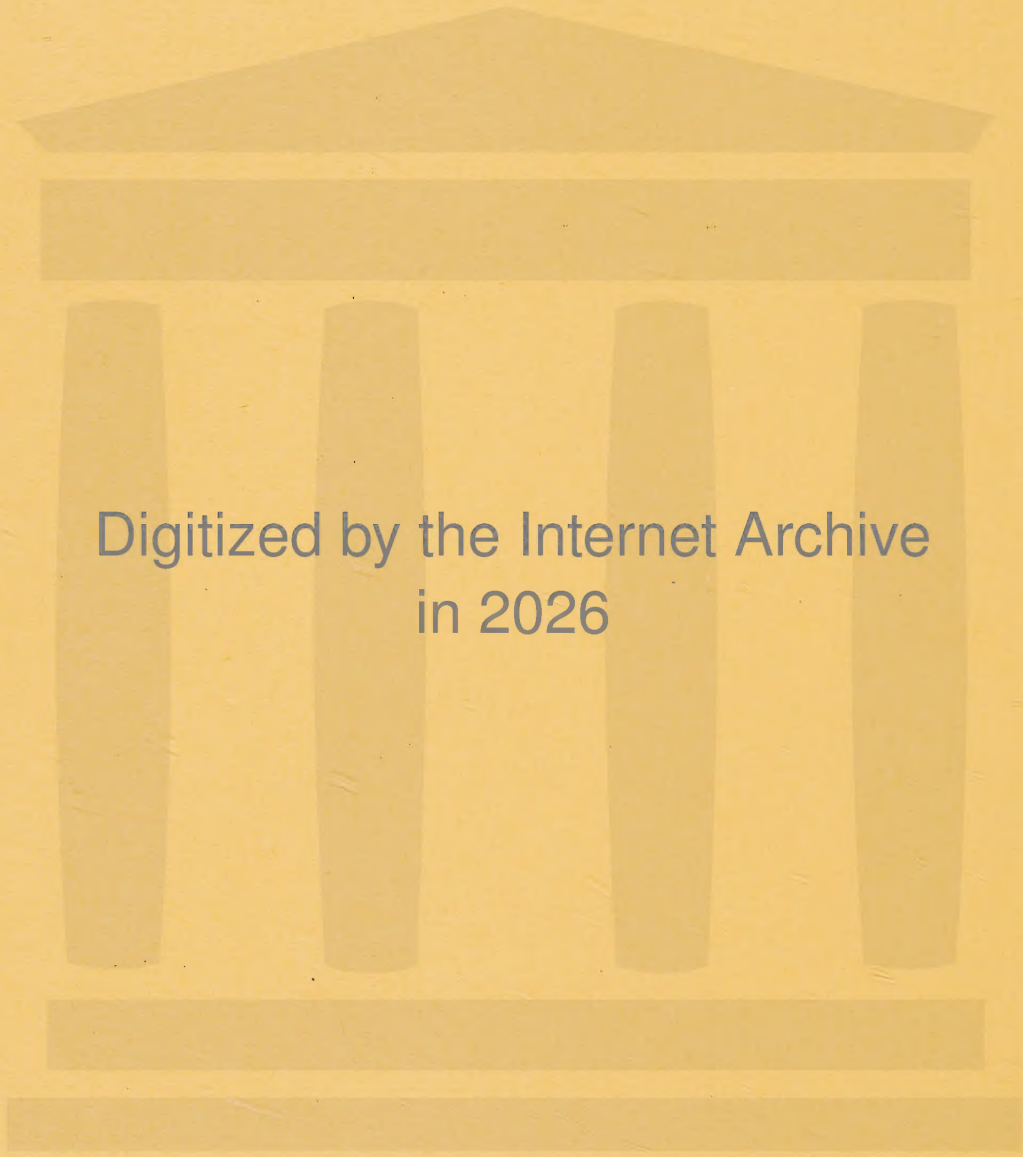
BICHARA Joseph-Pierre, Philippe

Né le 27 avril 1945 à CAYENNE (GUYANE)

présentée et soutenue publiquement le

LE SYNDROME DE L'A.C.T.H. ectopique. A PROPOS D'UN CAS D'HYPERCORTICISME AVEC MELANODERMIE ASSOCIE A UN CARCINOME ANAPLASIQUE BRONCHIQUE

Président : P. RAMBERT Professeur à la Faculté de Médecine de Paris


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548019_0027

UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

Année 1973 n°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

BICHARA Joseph-Pierre, Philippe

Né le 27 avril 1945 à CAYENNE (GUYANE)

présentée et soutenue publiquement le

LE SYNDROME DE L'A.C.T.H. ectopique. A PROPOS D'UN CAS D'HYPERCORTICISME AVEC MELANODERMIE ASSOCIE A UN CARCINOME ANAPLASIQUE BRONCHIQUE

Président : P. RAMBERT Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

A ma femme

A mes enfants

A mes parents

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Mr le Pr. P. RAMBERT
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Au Dr Carlos de SOCCARAZ
Médecin de l'Hôpital International de l'Université de Paris

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Au Dr M. ABIVEN
Médecin-chef de Service à l'Hôpital International de l'Université de Paris.

Au Dr N. BONFANTE
Médecin Assistant à l'Hôpital International de l'Université de Paris.

sous leur bienveillante direction nous avons assumé pendant un an les fonctions d'interne.

C'est eux qui ont guidé nos premiers pas de médecin responsable.

Qu'ils trouvent dans ce travail le témoignage de notre profonde gratitude.

A tout le personnel infirmier du 4ème Hospitalier

A Mr. le Pr. F. GIRARD
Biologiste de l'Hôpital Trousseau

qui a accepté de faire les dosages d'A.C.T.H. et de beta MSH pour notre malade

Sincères remerciements.

A toute l'équipe du Laboratoire de Biologie de l'Hôpital Internationsl de l'Université de Paris.

A Mr. le Dr. R. LACOURBE
Directeur de l'Hôpital International de l'Université de Paris.

INTRODUCTION

Le terme de "SYNDROME de L'A.C.T.H. ECTOPIQUE" a été proposé par LIDDLE et ses collaborateurs pour désigner l'association d'un syndrome de CUSHING avec des tumeurs d'origine non endocrinienne.

Depuis l'observation princeps de BROWN en 1928, bien des progrès ont été accomplis dans l'analyse clinique et biologique de ce syndrome, qui ont permis de lui reconnaître au milieu des manifestations variées de l'HYPERCORTICISME, sinon des traits pathognomoniques, un groupement symptomatique qui associé à certains stigmates biologiques, permet de l'évoquer d'emblée.

Dans le travail qui va suivre, nous ne prétendons nullement rapporter de nouveaux signes de ce syndrome, ni des procédés diagnostiques inédits, tout ce qui peut être fait à l'heure actuelle ayant déjà été exposé par des auteurs compétents. C'est pourquoi nous nous bornerons à rappeler le tableau clinique et biologique de la maladie afin de la confronter à celui présenté par le malade dont nous rapportons le cas qui sert de support à notre travail.

Il s'agit d'un carcinome anaplasique bronchique associé à un hypercorticisme avec mélanodermie.

Il nous faut signaler que, malheureusement, la concentration en A.C.T.H. n'a pu être évaluée au niveau de la tumeur, à cause des délais légaux que nous avons du respecter avant la

vérification anatomique. Par ailleurs il n'a pas été pratiqué d'épreuves dynamiques d'exploration de l'axe hypothalamo-hypohyso-surrénalien.

Néanmoins, le dossier de notre malade contient des éléments qui joints au tableau clinique et biologique d'un hypercorticisme carricatural, permettent de qualifier ce dernier de paranéoplasique, par secrétion "inapropriées" d'A.C.T.H. au niveau de la tumeur.

De toute façon, notre propos est surtout de faire le point des connaissances les plus récentes sur les hypercorticismes ectopiques à travers une revue de la littérature.

En premier lieu donc, nous présenterons notre observation et la confronterons aux données cliniques et biologiques les plus caractéristiques des hypercorticismes par secrétion ectopique d'A.C.T.H.

Dans un deuxième chapitre nous ferons une revue des localisations et des variétés de la tumeur associées à ce syndrome et rencontrées jusqu'à ce jour, en insistant sur une étiologie dont l'importance a été réçemment soulignée par RATCLIFFE, à savoir les carcinoïdes bronchiques.

Dans un troisième chapitre nous envisagerons les hypothèses physiopathogéniques soulevées depuis la découverte par LIDDLE en 1962 d'une substance dite "A.C.T.H. LIKE" au sein de la tumeur et nous exposerons ce que nous croyons être la théorie la plus satisfaisante.

Enfin nous terminerons notre travail par un rappel succint des méthodes thérapeutiques dont on dispose actuellement.

OBSERVATION

Monsieur CAR... Narçisse âgé de 54 ans entre dans le service le 2 Janvier 1973 adressé par son médecin traitant pour une asthénie réçente assoçiée à un amaigrissement de 13 kilos en un mois et à des troubles de l'équilibre.

Histoire de la maladie

Un mois auparavant, Monsieur CAR... avait remarqué que sa démarche était ébrieuse, au point que dans la rue on le prenait souvent pour un homme ivre.
Parallèlement a ces troubles s'installe une asthénie, une anorexie, et une impuissance sexuelle.
A la consultation de l'hopital COCHIN où il se présente, on lui découvre une glossite à candida et ses troubles sont attribués à une possible intoxication professionnelle (en effet, le malade était soudeur à l'arc dans des cuves où régnait une atmosphère d'argon).

C'est devant la détérioration rapide de son état général qu'il nous est adressé par son médecin traitant.

L'interrogatoire difficile de ce malade qui présente un certain degré de confusion mentale nous apprend qu'il souffre depuis quelques jours de crampes dans les mollets à prédominance nocturne, que son impuissance s'est installée progressivement, et qu'il y a encore un mois, il se sentait en bonne santé.

Par ailleurs on apprend que si sa consommation de boissons alcoolisées est modérée, il ne fume pas moins de deux paquets de cigarettes par jour.

Enfin, dans ses antécédents on note, un ulçère de l'estomac apparu il y a deux ans et dont il ne se plaint plus, puis une syphilis ancienne.

Examen clinique

L'inspection permet de faire plusieurs constatations

- Aspect très fatigué
- Amyotrophie siégeant à la racine des membres, les cuisses étant plus touchées que les bras.
- Oedèmes des jambes prenant légèrement le godet.
- Erythrose du cou et de la face.
- Mélanodermie intense, cutanéo-muqueuse.

Le malade est moyennement obèse, mais cette obésité est difficile à apprécier vu l'intensité de l'amaigrissement.
Enfin nous n'avons pas noté de vergétures.

L'examen cardio-vasculaire montre essentiellement :

- TA : 22/12
- Pouls à 100 bien frappé, régulier
- Auscultation normale
- E.C.G. Rythme jonctionnel, AQRS à + 20° ondes "U" typiques

L'examen pulmonaire permet de découvrir :

- Des râles bronchiques dans les deux champs

- A la radio de face une image aux contours peu nets de 3cm de diamètre, effaçant la partie supérieure de l'arc supérieur droit de la silhouette cardiaque, que le profil révèle polycyclique et se projettant au niveau du lobe supérieur droit.

L'examen hépato-digestif a montré une hepatomégalie indolore à bord mousse et à surface bosselée. Le foie mesurait 14 cm sur la ligne mamelonnaire.

L'examen neurologique et des fonctions mentales met en évidence :

- Un ralentissement idéatoire associé à un léger degré de confusion mentale
- Une amyotrophie rhizomélique avec réflexe idio musculaire aboli, rotuliens absents, achilléens conservés.
- Confirme les troubles de l'équilibre, mais permet de les rattacher à l'amyotrophie importante et non à une atteinte cérébelleuse, cordonnale postérieure ni labyrynthique.

L'examen ophtalmologique montre :

- Une sclérose très marquée
- Pas de rétinopathie hypertensive vraie, mais pas de signes d'hypertension intracranienne.
- Enfin on note une sécheresse des yeux qui associée à une sécheresse de la bouche fait évoquer un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Le reste de l'examen ne montre rien de plus.

EN CONCLUSION

Nous nous trouvons donc devant un homme de 50 ans qui présente depuis un mois :

- Une asthénie intense avec anorexie et amaigrissement de 13 kilos
- Des troubles psychiques
- Une amyotrophie rhizomélique avec crampes dans les mollets faisant penser à une hypokaliémie que l'ECG ne dément pas
- Une hypertension réçente puisqu'elle n'a pas encore retenti sur le fond d'oeil, ni sur le coeur.
- Une intense mélanodermie.

La biologie va confirmer le diagnostic d'hypercorticisme évoqué devant ce faisceau de signes :

EXAMENS BIOLOGIQUES

NFS:

Hématies 4 700 000

Leucocytes 11 000

Hémoglobine 14%

Hte : 46%

Formule

Polyneutro 78%

Polyeosino 1%

Polybaso 0

Petits lympho 3%

Grands lympho 11%

Mono 7%

Glycémie à jeun 1gr.60

Protidemie 54gr/L

IONOGRAMME SANGUIN (à l'entrée)

Chlore ..... 89 meq%

Sodium ..... 143 meq%

Potassium ..... 1,8 meq%

IONOGRAMME URINAIRE

Chlore 192 meq/24h

Sodium ..... 308 meq

Potassium ..... 132 meq

Glucose 11 gr/24h

Albumine 1 gr37/24h

Gazométrie

- PO2 54
- PCO2 31
- CO2 total plasmatique 25
- PH 7,50

L'existence de troubles ventilatoires de type obstructif a été mise en évidence par broncho-spirométrie séparée.

Donc, outre l'HTA récente, on met en évidence un diabète inconnu du malade.

Par ailleurs, il existe une alcalose associée à une hypokaliémie très importante comme en témoigne le chiffre de 1,8 meq qui commencera à se réduire au bout de 5 jours de traitement associant 30 gr de CIK à 100 mg de spironolactone par jour.

Enfin :

- Cortisolemie 210 gammas/100ml
  17 Cetosteroïdes urinaires. 35 mg
  17 Hydroxysteroïdes .... 51 mg
  Volume urinaire : 1,810 1/24h
  Créatinine : 0,82
- ALdostéronurie ..... 12 microgrammes
  Volume urinaire : 4, 100 /1/24h
  Créatinine .... : 1,50
- Catécholamines urinaires : Taux normal

Dosage de l'ACTH Plasmatique et du cortisol (Prélèvement 6 heures avant le décès)
Pr. GIRARD. Taux le plus élevé de son service

ACTH ..... 3000 Pg/ml
Cortisol 27 gammas/100ml
Quant au dosage de la MSH, il a révélé des taux si élevés qu'il a fallu diluer pour obtenir un chiffre (supérieur) à 1000 Pg-Nale= 50 Pg/ml

Parmi les autres examens paracliniques effectués on peut noter:

Radiographie de la selle turcique : NORMALE

Gamma-encéphalogramme : NORMAL

Electroencéphalogramme : Pas de signes en foyer

Brochoscopie, Sténose bourgeonnante de la lobaire supérieure droite, mais l'anatomie pathologique des prélèvements biopsiques effectués à deux reprises n'a pu mettre en évidence qu'un "territoire metaplasique cytologiquement régulier correspondant vraisemblablement à une zone située au voisinage d'une lésion tumorale authentique".

pr. AG. MARTIN

Une laparoscopie effectuée à la suite d'une gammagraphie hépathique ayant montré de multiples lacunes, a permis de confirmer l'existence de métastases hépatiques.

EVOLUTION

Vu le caractère catastrophique du bilan tumoral, rien n'est tenté sur le plan thérapeutique et le malade décède un mois après son admission dans un tableau d'insuffisance respiratoire.

La vérification anatomique montre :

Un bloc tumoral au niveau de la lobaire supérieure droite de la grosseur d'une orange

Un foie envahi par de nombreuses métastases

Une masse au niveau de la tête du pancréas apparemment ganglionnaire.

Deux glandes surrénales nettement augmentées de volume.

ETUDE HISTOLOGIQUE (Pr. ag E.D. MARTIN)

"Sur ces différents plans de coupes on retrouve plusieurs foyers carcinomateux qui sont constitués généralement par de petites cellules fusiformes ou étoilées à noyaux courts hyperchromatiques et à cytoplasme peu abondant.

Ces éléments sont agencés en plages assez homogènes avec des ébauches de disposition cordonale.

Au niveau du foie et des surrénales cette infiltration très importante correspond manifestement à des métastases.

On retrouve dans la zone para-pancréatique un gros ganglion lui aussi métastatique.

Sur les prélèvements pulmonaires il existe une diffusion au niveau de la plèvre et on retrouve en plus de très importantes lymphangites carcinomateuses assez nettement dissiminées dans l'ensemble du parenchyme, et accompagnées de phénomènes d'alvéolite fibrino-leucocytaire broncho-pneumonique.

Il n'existe pas sur les prélèvements adressés de connexion directe de la tumeur avec un trajet bronchique principal".

CONCLUSION

"Malgré l'absence de connexion bronchique évidente les caractères structuraux et topographiques cadrent beaucoup plus avec un épithélioma anaplasique à petites cellules du poumon qu'avec un éventuel carcinome anaplasique, pancréatique".

(Dans la note remise à l'anatomopathologiste nous avions évoqué la possibilité d'une localisation pancréatique primitive).

Conclusion de cette observation

Malgré l'absence d'épreuves dynamiques et de dosage de l'ACTH tumoral, nous pensons que l'on peut dire que ce malade présentait un hypercorticisme para-néoplasique et nous aurons l'occasion dans la suite de ce travail d'exposer des arguments qui militent en faveur de cette affirmation.

Tout d'abord exposons les traits cliniques et biologiques les plus caractéristiques des hypercorticismes para-néoplasiques.

CARACTERES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES HYPERCORTICISMES PAR SECRETION ECTOPIQUE D'A.C.T.H.

I - CARACTERES CLINIQUES

Un certain nombre d'éléments se retrouvent groupés chez ces malades avec une fréquence significative.

- L'AGE : Généralement entre 40 et 50 ans
- Le SEXE: Les femmes sont un peu plus fréquemment atteintes que les hommes, pourtant il est bien connu que l'incidence des carcinomes broncho pulmonaires est supérieure chez l'homme.
- LA BRIEVETE DE L'ANAMNESE est un argument souligné par tous les auteurs. Cependant il convient d'introduire une distinction entre les CARCINOIDES et les CANCERS. Il est bien compréhensible que les carcinoïdes, tumeurs histologiquement bénignes mais dont la malignité est liée au pouvoir de métastaser, auront une histoire plus longue qu'un carcinome anaplasique, cancer rapidement cachectisant. L'histoire remonte en moyenne à 1 an pour les carcinoïdes et 3 mois pour les cancers.
- LA MALIGNITE DE L'HYPERCORTICISME

  En effet tous les auteurs s'accordent à souligner qu'il s'agit d'un hypercorticisme grave.

- L'AMAIGRISSEMENT est au premier plan ce qui va semble-t-il à l'encontre du "CUSHING" souvent obèse et qui prend du poids. On pourrait penser que cet amaigrissement est lié au pouvoir cachectisant de la tumeur, dans ce cas, il ne devrait pas exister pour les petits carcinoïdes, ce qui est loin d'être le cas comme le souligne RATCLIFFE.
- L'AMYOTROPHIE RHIZOMELIQUE
- Les OEDEMES DES JAMBES, très fréquemment retrouvés et auxquels RATCLIFFE attache beaucoup d'importance.
- L'association à une autre endocrinopathie, et surtout à une melanodermie : "Plus caractéristique encore et presque pathognonique quoique exceptionnelle, est l'association aux signes cliniques de l'hypercorticisme d'autres signes cliniques et biologiques endocriniens, Melanodermie, syndrome carcinoïde clinique et biologique ou seulement biologique, syndrome de Schwartz-Barter, réalisant des syndromes d'hyperfonctionnement endocriniens complexes". REVOL, QUENEAU.
- Enfin, des caractères négatifs :

  Absence de vergéture

  Absence d'aspect "CUSHINGOIDE".

II - CARACTERES BIOLOGIQUES

-L'ALCALOSE HYPOKALIEMIQUE avec une KALIEMIE TOUJOURS TRES BASSE est le caractère fondamental du tableau biologique. La Kaliémie est toujours difficile à remonter même en utilisant des doses massives associées à la spironolactone. Cette perturbation est due à l'hypercortisolisme important et PRUNTY à démontré qu'il existe une relation linéaire entre le taux de secrétion du cortisol et la kaliémie. Nous pouvons dire que les chiffres retrouvés chez notre malade sont conformes à cette relation.

Début de maladie: Cortisolemie... 210 gammas
Kaliemie ..... 1,8 meq

Fin d'évolution : Cortisolemie... 27 gammas
Kaliemie ..... 3,2 meq

-Hyperglycémie avec glycosurie sans cetose signant un diabète récent et insulino résistant, cédant à la correction de l'hypercorticisme.

-CORTISOLEMIE généralement élevée avec rupture du rythme nycthemeral.

- A.C.T.H. plasmatique très élevé

- 17 Ceto stéroïdes et 17 - OH surtout, très élevés dans les urines contrastant avec les taux plasmatiques.

-ALDOSTERONURIE normale ou diminuée.

III - EPREUVES DYNAMIQUES

Nous ne ferons que les citer puisqu'elles sont parfaitement bien décrites dans tous les manuels.

- Stimulation à l'ACTH
- Freinage à la dexamethasone
- Test à la Metopyrone
- Stimulation à la LVP (Lysine vasopressine)

Là encore nous devons faire une distinction entre les CANCERS et les CARCINOÏDES.

1) Les Cancers

Selon LIDDLE, 94% des épreuves dynamiques sont négatives, traduisent l'inertie de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

L'épreuve la plus fidèlement négative est la suppression à la Dexametasone. Cependant on remarquera que dans 6% des cas, l'axe est sensible. Dans une étude portant sur 93 cancers bronchiques, Mrs BRUN, REVOL, et QUENEAU n'ont trouvé que deux cas ayant répondu à la Dexamethasone, pour le reste : "Malgré l'extrême diversité des résultats d'un malade à l'autre et d'une épreuve à l'autre chez un même malade (fonction pour une part des variations des éliminations stéroidiennes urinaires) elle fait apparaître la relative autonomie de la secrétion tumorale avec dans l'ensemble une absence de réponse, ou plus rarement une réponse diminuée aux épreuves dynamiques" (BRUN, REVOL. QUENEAU).

On voit que si la négativité des épreuves dynamiques constitue un argument de poids en faveur du caractère ectopique de la secrétion d'A.C.T.H. au cours de ces hypercorticismes, il ne permet pas de l'affirmer formellement.

2) Les Carcinoïdes

Là existe la plus grande confusion, car comme nous le soulignons plus bas, les tests dynamiques sont aussi souvent sinon plus souvent encore positifs que, négatifs.

Par ailleurs il est à remarquer que dans les observations rapportées par UPTON, THOMAS et AMATRUDA, relatives à la mise en évidence d'une substance C.R.F. like au niveau de quatre cancers (Deux carcinomes anaplasiques du poumon, deux carcinomes du pancréas).
les réponses aux épreuves dynamiques étaient incomplètes.
Ceci pourrait faire penser que les tumeurs (carcinoïdes ou carcinomes) qui réagissent complètement ou incomplètement aux épreuves dynamiques contiendraient la substance CRF LIKE. Malheureusement, le dosage de cette substance n'a pas été fait dans toutes les tumeurs en question.

En somme, les épreuves dynamiques ont un intérêt indiscutable, notamment le freinage à la dexamethasone, mais elles ne constituent pas à elles seules la preuve formelle du siège ectopique d'une hypersecrétion d'A.C.T.H. entraînant un hypercorticisme.

Certes, lorsque leur négativité vient s'ajouter à un tableau clinique et biologique par lui-même très évocateur, elles ont le mérite d'entériner le diagnostic.

En somme, compte tenu de l'expérience rapportée dans la littérature, nous pensons pouvoir soutenir que l'hypercorticisme de notre malade était lié à la secrétion ectopique d'A.C.T.H. puisqu'il présentait :

- Un carcinome anaplasique bronchique
- Un hypercorticisme sévère
- Une autre endocrinopathie à savoir une melanodermie confirmée par un taux de MSH extrêmement élevé.
- Une HTA récente
- Un diabète également réçent
- Un amaigrissement important et rapide associé à une amyotrophie rhizomelique et à des oedèmes des jambes.
- Une selle turcique normale.

Quand au tableau biologique, il vient confirmer une clinique déjà très évocatrice avec :

- Alcalose hypokaliémique importante
- Cortisolemie à 210 gammas, avec dans les urines un taux élevé de métabolites.
- ACTH plasmatique très élevé.

De cette confirmation, nous pouvons conclure, que dans de nombreux cas il n'est pas indispensable d'avoir recours aux épreuves dynamiques pour poser le diagnostic de "Syndrome de l'ACTH ectopique" et prendre rapidemment les mesures thérapeutiques appropriées.

TUMEURS SECRETANT L'A.C.T.H.

I - LES TUMEURS MALIGNES

Si l'ordre de fréquence n'a pas changé, un certain nombre de localisation est venu s'ajouter à une liste déjà très variée.

Les carcinomes anaplasiques bronchiques gardent toujours et de loin la tête devant les THYMOMES MALINS et les CARCINOMES PANCREATIQUES.

On trouve :

- TUBE DIGESTIF : Oesophage ; Colon
- Foie
- Système nerveux central
- Ovaire
- THYROIDE
- HYPERNEPHROME
- TESTICULE
- PROSTATE
- SEIN
- TRACHEE
- SYMPATHOBLASTOME
- MYOBLASTOME
- PAROTIDE (Tumeur mixte)

Auxquelles nous ajouterons les localisations nouvelles trouvées dans la littérature récente ;

- MEDULLO-SURRENALLOME
- MELANOME MALIN

- VESSIE
- SCROTUM
- RETICULOSARCOME

II - LES TUMEURS BENIGNES HISTOLOGIQUEMENT

- CARCINOIDES
- PHEOCHROMOCYTOME
- OVAIRE
- PARATHYROIDE

Liste appelée à s'allonger car il n'est pas interdit de penser que toute cellule est à l'origine pluripotentielle, et que le processus carcinoidien ou carcinoidomateux induit une différenciation à la faveur de laquelle les potentialités latentes se manifestent par la secrétion de telle ou telle substance hormonale.

Dès lors, on ne voit pas pourquoi, les cellules de n'importe quel tissu ne pourrait orientier son métabolisme vers une secrétion de l'organe auquel elle appartient, à la faveur d'un processus prolifératif benin ou malin.

Nous voudrions insister sur une étiologie de l'hypercorticisme par secrétion ectopique d'ACTH qui a fait l'objet d'une étude récente par M.M. S MASSON et J.G. RATCLIFFE, et dont le tableau clinique qui s'y rattache, bien que se distinguant peu de celui des hypercorticisme dits "paranéoplasique" présente néanmoins des particularités troublantes.

Il s'agit des hypercorticismes liés aux carcinoïdes bronchiques.

Le fait étonnant de ces hypercorticismes est leur réponse très souvent positive aux tests dynamiques. Dans la moitié des cas sinon plus.

En effet sur 11 sujets ayant fait l'objet d'un test de stimulation à l'ACTH, 7 répondirent en doublant l'excrétion urinaire stéroïdienne. Deux malades doublèrent leur cortisolemie après une perfusion d'ACTH de six heures.
Dans un cas on observe une légère augmentation du cortisol plasmatique après l'administration de 0,25 mg de synacthene.
De plus, un cas fit l'objet d'un test à la Lysine vasopressine, là encore on observe une légère augmentation de la cortisolemie.

Par ailleurs, 11 patients eurent un test à la metopyrone. Quatre répondirent par une augmentation de l'excrétion urinaire des 17 - OH CS.

Enfin sur douze malades qui eurent un test de freinage à la dexamethasone, six répondirent.

Ces résultats démontrent que dans les carcinoïdes bronchiques entrainant un hypercorticisme, l'axe hypathalamo-hypophyso-surrénalien est loin d'être toujours au repos. Les sujets qui ont répondu aux tests se sont comportés comme si leur hypercorticisme était d'origine hypophysaire.

Le reste du tableau clinique et biologique était dans l'ensemble identique à celui que nous avons décrit plus haut.

Cependant, ces malades présentent généralement un aspect plus "Cushingoide" que dans les cas de tumeurs malignes et ceci est attribué au fait que la rapidité d'évolution et le degré de cachexie sont tels, que le malade n'a pas le temps de développer cet aspect.

Enfin les tumeurs carcinoïdes sont souvent petites, non détectables avec de simples radiographies. Or le problème est d'affirmer le diagnostic rapidement car comme nous ; l'avons souligné plus haut ces hypercorticismes sont très graves et de plus, dans le cas précis d'un carcinoïde, l'exerese de la tumeur amène une guérison définitive si elle n'a pas encore métastasé. Il est donc capital de découvrir la tumeur, or il faut pour cela commencer paryrattacher l'hypercorticisme.

Si comme l'écrit RATCLIFFE on ne peut compter sur les tests de stimulation freinage, le dosage de l'ACTH qui est très élevé (8000 pg/ml dans 1 cas) ne peut être obtenu immédiatement, il faut en effet vieillir le plasme plusieurs semaines. Un taux très élevé de stéroïdes urinaires se voit également dans les tumeurs surrenaliennes.

Voici la solution proposée par cet auteur :

"Il se pourrait que les signes suggestifs de l'origine non hypophysaire de l'hypercorticisme soient en fin de compte, l'existence d'une alcalose hypokaliémique, d'oedèmes périphériques, et d'un cours plus rapide de la maladie qu'il n'est habituel de l'observer dans les hypercorticismes pituitaires. La preuve confirmative est administrée par le freinage à la dexamethasone. Cependant la fréquence avec laquelle cet hyperfonctionnement corticisurrenalien associé à un carcinoide

secrétant l'ACTH est supprimé par des doses élevées de dexaméthasone est stimulé par l'ACTH exogène ajoute à la confusion diagnostique.

En effet, l'existence d'une alcalose hypokaliémique, d'oedèmes periphériques ou d'une perte de poids suggère très fortement la présence d'un carcinoide si toutes les autres investigations sont en faveur d'un hypercorticisme du à un hyperfonctionnement hypophysaire.

Ainsi, tout patient ayant un tel tableau doit faire l'objet de radiographies pulmonaires répétées".

PATHOGENIE

On a pu croire le problème physopathogénique posé par les hypercorticismes lié à des tumeurs complètement résolu lorsqu'en 1962 MEADOR, puis MARK en 1963 mirent en évidence au sein d'un tissu tumoral une substance très proche de l'ACTH, ayant les mêmes caractéristiques physiques et immunologiques.

Depuis, cette mise en évidence est passée dans la routine des laboratoires spécialisés au point qu'à l'heure actuelle on considère que la preuve formelle du caractère para-tumoral d'un hypercorticisme est donné par le dosage de l'ACTH dans la tumeur, à condition que les taux rencontrés soit suffisamment supérieurs aux taux plasmatiques.

Plus indiscutable semble-t-il est la preuve apportée par LIDDLE, qui en 1965, isola en culture de tissu un fragment tumoral qui secréta l'ACTH, plusieurs semaines.

Enfin c'est pendant une année entière que ORTH obtient cette secrétion dans les mêmes conditions (1972-1973).

Mais ces résultats ne permettent pas de résoudre complètement le problème. En effet, pourquoi certaines tumeurs, entre autre les carcinoïdes, comme l'a souligné RATCLIFFE sont parfaitement sensibles aux tests de stimulation-freinage ?

STROTT et NUGENT tentent de répondre à propos de deux observations d'adenome bronchique manifestement liés à l'hypercorticisme des malades qui les portaient, puisque le dosage de l'ACTH tumoral montra des chiffres très élevés.

Or ces malades répondirent parfaitement aux tests à l'ACTH, à la dexamethasone, à la metopyrone et à la Lysine-Vasopressine.

"La secrétion de l'ACTH par la tumeur chez nos deux malades était à la base du syndrome de CUSHING. Chez nos deux malades la concentration d'ACTH dans la tumeur était élevée. Cependant on peut concevoir que c'était le résultat d'une concentration par la tumeur de l'ACTH produit par l'hypophyse, et que la tumeur n'était pas la cause du syndrome de CUSHING".

Le fait le plus troublant est que l'administration de Lysine-Vasopressine a provoqué une nette augmentation du cortisol plasmatique. Or l'on sait que la LVP se comporte comme le CRF et explore la réserve de l'ante-hypophyse en ACTH.

Voici l'explication de ces deux auteurs.

"Il est plus probable que les réponses de ces patients à la LVP et à la Métopirone peuvent être attribuées à l'ACTH délivré par la tumeur. Une intéressante hypothèse est que l'adenome bronchique répond au CRF de la même façon que le fait l'hypophyse. Or le premier site de rétrocontrôle négatif pour les carcinoïdes siège au niveau de l'hypothalamus en raison de l'arrangement anatomique spécial du système veineux porte hypophysaire, qui permet de fortes concentrations de CRF et autres substances de même nature, en direction de l'hypophyse antérieure.

Il est concevable que des études fonctionnelles puissent apporter la preuve qu'une quantité suffisante de CRF peut être bloquée ou libérée par l'hypothalamus pour agir sur l'adenome.

En tout cas quelques unes de ces tumeurs répondent directement ou indirectement aux corticoïdes et à la metopyrone. Chez ces malades les résultats des tests sont semblables à ceux qui ont été observés dans les CUSHING hypophysaires".

Donc pour ces auteurs, les tumeurs sont soumises aux mêmes contrôles que l'hypophyse et l'on pourrait représenter le mécanisme par un schéma (figure 1).

Cette hypothèse avait été formulée en 1968, Mais un fait nouveau est apparu avec la découverte par UPTON, AMATRUDA et UPTON d'une substance C.R.F. Like dans quatre tumeurs.

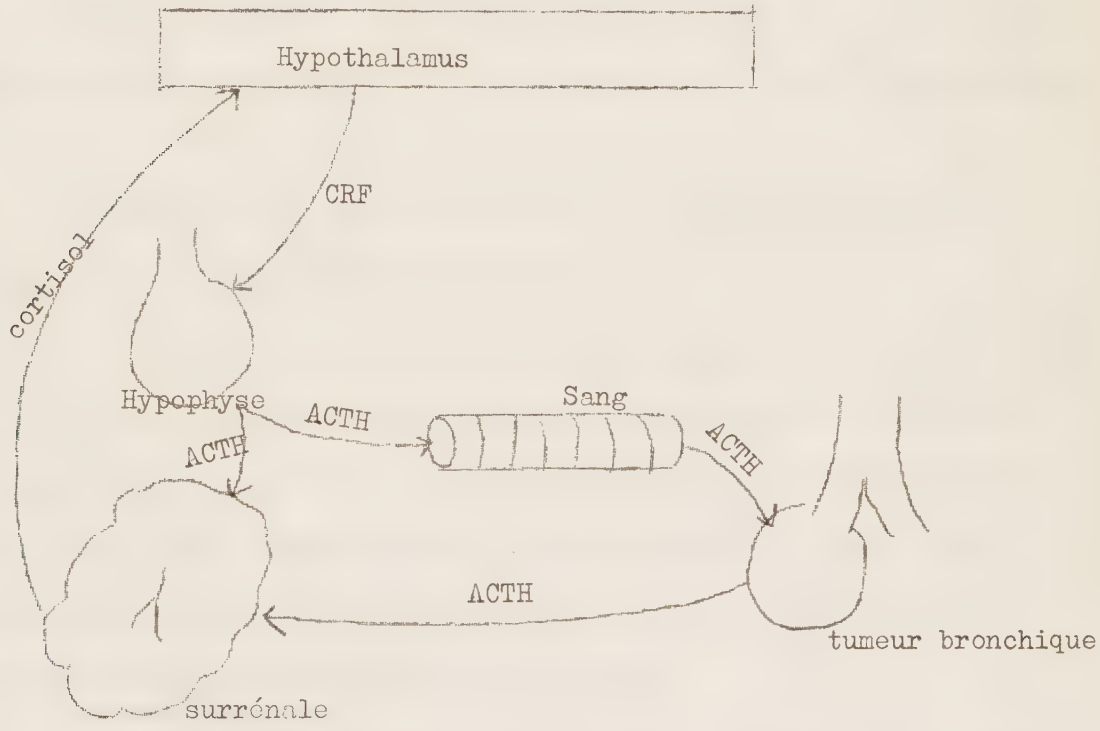


Fig. 1

Deux carcinomes anaplasiques bronchiques

Deux carcinomes pancréatiques.

Or ces deux malades ont répondu à la métopyrone et leur hypercortisolisme s'est montré partiellement freinable avec de hautes doses de dexamethasone.
Il faut donc admettre concluent ces auteurs, que le site du rétrocontrôle doit être à un niveau entièrement différent du lieu normal c'est à dire le bloc hypothalamo-hypophysaire.

"On peut supposer que l'augmentation de la secrétion des stéroides par une hyper-réactivité corticosurrenalienne, doive être imputée aux accroissements compensateurs dus à la libération de l'ACTH par le système hypothalamo-hypophysaire, combiné avec l'ACTH supplémentaire produit par la tumeur".

Ainsi l'auteur reconnaît deux sources à la production d'ACTH dans ces syndromes, l'une tumorale, l'autre hypophysaire.

Il existerait donc deux types d'hypercorticismes para-tumoraux par secrétion d'ACTH :

- Ceux ou l'ACTH à deux sources, tumorale et hypophysaire, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrenalien n'est pas mis hors-circuit. C'est dans ce groupe que l'on obtient une réponse aux tests dynamiques ; par conséquent c'est dans ce groupe que le diagnostic pose les plus gros problèmes en l'absence de la découverte d'une tumeur.

- Ceux ou l'ACTH n'a qu'une source : la tumeur
Dans ce groupe l'axe est au repos et les épreuves dynamiques sont négatives.

SCHEMA PROPOSE PAR UPTON. THOMAS. AMATRUDA

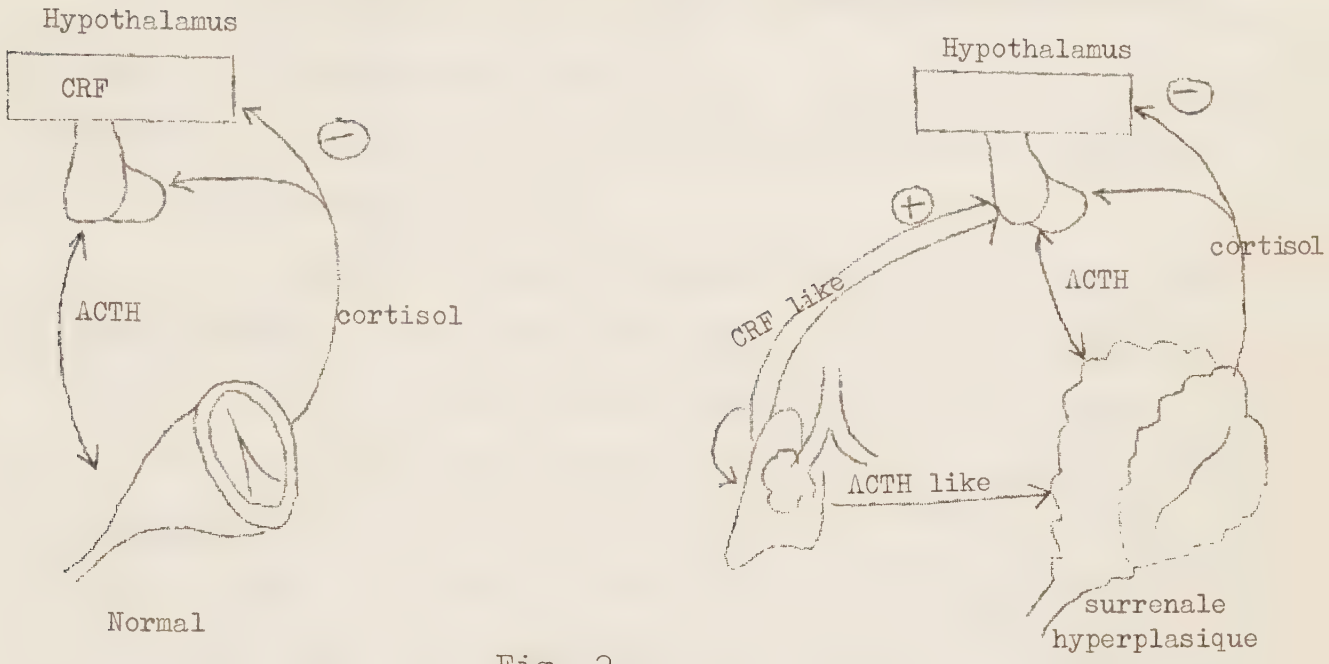


Fig. 2

Le fait curieux est que les hypercorticismes ectopiques sensibles aux épreuves dynamiques sont surtout le fait des carcinoïdes bronchiques.

En somme il apparaît que le problème pathogénique posé par ces hypercorticismes n'est pas encore résolu, et trop de faits en apparence contradictoires ont été rapportés.

On a d'abord pensé que la cause unique de l'hypercorticisme était la secrétion d'une substance ACTH Like par la seule tumeur, hypothèse que LIDDLE est venu renforcer en obtenant la secrétion en culture de tissu. Puis les réponses inattendues aux tests dynamiques et la découverte d'un facteur CRF Like au sein de la tumeur ont fait apparaître l'insuffisance de

cette explication.

Finalement il nous semble que l'explication de UPTON THOMAS et AMATRUDA est sinon la plus satisfaisante, du moins la plus conforme à la diversité des résultats obtenus dans les tests dynamiques.

En ce qui concerne le mode d'action de l'ACTH, on considère actuellement que son effet stéroido-stimulateur s'exerce par le biais de l'AMP cyclique (GRAHAM et SMITH - 1967).

En effet l'addition de l'AMP cyclique à une surrenale in vitro stimule l'action de l'ACTH.

Par ailleurs l'addition d'ACTH provoque une augmentation sensible de l'AMP cyclique surrénalien précédent l'augmentation des stéroides. Des expériences réalisées sur le rat hypophysectomisé ont confirmé ces résultats. En effet l'injection d'ACTH provoque une montée de la concentration en AMP cyclique surrénalien puis des corticostéroides proportionnelles aux doses injectées.

En ce qui concerne l'association d'une mélanodermie, depuis 1956 ENGEL avait attiré l'attention sur les problèmes pathogéniques qu'elle posait.

En effet un de ces malades ayant un syndrome de CUSHING avait subit une surrénalectomie sub-totale. Une intense melanodermie accompagna la rechute de l'hypercorticisme.

Ce syndrome disparut avec l'ablation d'un carcinome mediastinal.

L'auteur eut l'idée de congeler la pièce sur laquelle LIDDLE mit en évidence quelques années plus tard la présence de MSH à des concentrations élevées.

En 1965 ISLAND et SHIMIZIU isolèrent un matériel MSH Like qui avait la même activité biologique que la Beta-MSH et aboutirent à la conclusion que c'était la même tumeur qui secrétait la MSH et l'ACTH.

ABE, en 1967 montrait que le degré de pigmentation était proportionnel à la concentration plasmatique de MSH. LIDDLE arrive à la conclusion que l'action de la MSH, tout comme celle de l'ACTH s'exerce par le biais de l'AMP cyclique et il fournit trois arguments à l'appui de sa théorie :

Premièrement, l'AMP cyclique stimule l'action de la MSH en provoquant un assombrissement sensible de la peau de grenouille.

Deuxièmement, la MSH provoque une augmentation marquée de l'AMP cyclique dans la peau de grenouille.

Troisièmement, la norepinephrine inhibe l'effet de la MSH sur l'augmentation de l'AMP cyclique et du même coup elle inhibe l'assombrissement de la peau de grenouille.

Une illustration plus élégante a été apportée par SCHTEINGART en 1972 à propos d'un medullosurrénalone avec hypercorticisme et melanodermie.

Des prélèvements ont été faits par catetherisme de la veine cave inférieure directement à la sortie des veines rénales et surrénaliennes.

Nous empruntons à cet auteur le schéma qui illustre les résultats qu'il a obtenus. (Fig. 3).

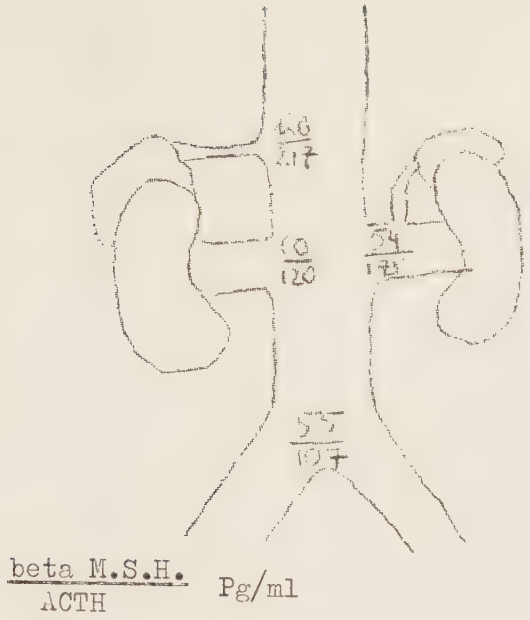


Fig. 3 (SCHTEINGART)

Finalement on peut se demander quel est le lien entre "ACTH Like" "CRF Like" et"Beta-MSH Like".

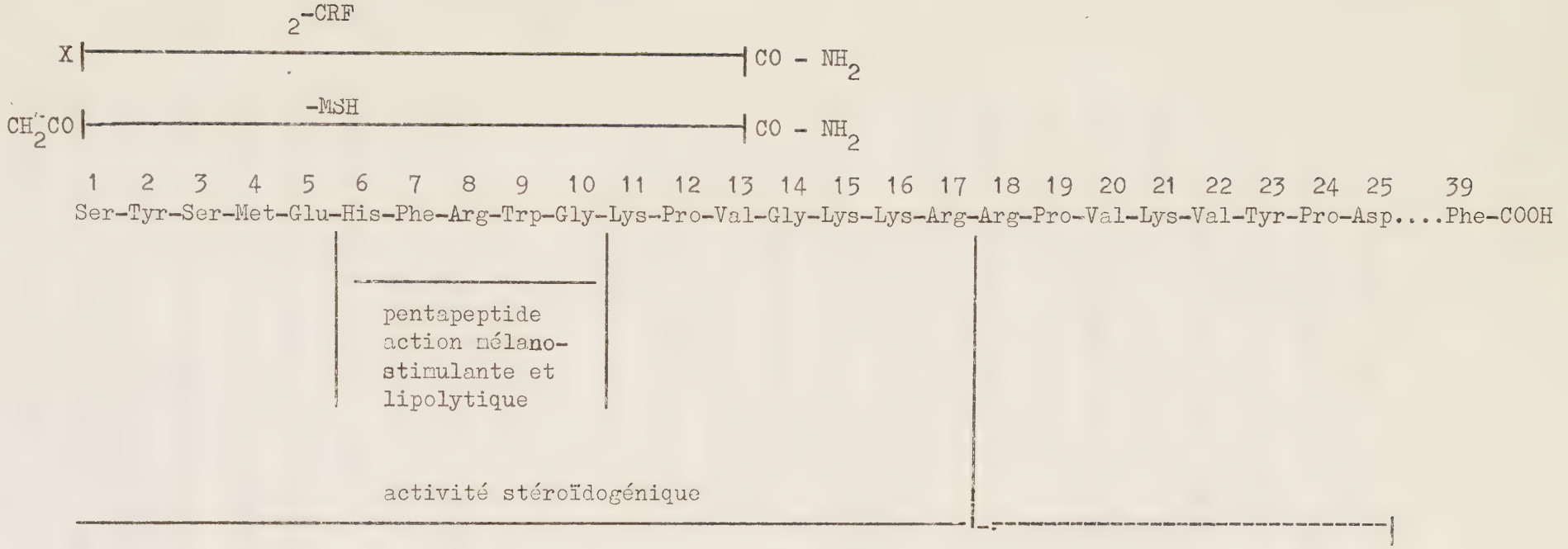
Lorsqu'on compare les molécules d'ACTH, d'Alpha MSH et d'ALPHA CRF, on ne peut qu'être étonné par les analogies de squence. Elles sont bien mises en évidence dans le tableau proposé par POLONOVSKI : (shéma page suivante).

Considérant les mécanismes qui président à la synthèse des proteines , on est tenté de penser avec LIDDLE que c'est le même gène qui préside à la synthèse de ces trois polypeptides.

Ou encore est-ce que c'est la molécule d'ACTH qui est rompue par des processus enzymatiques, la synthèse des enzymes étant commandée en fonction du rétro-contrôle.

Aucune réponse n'apparaît dans la littérature que nous avons pu consulter.

On ne peut fermer ce chapitre sans dire un mot des tumeurs qui contiennent des taux élevés d'ACTH sans pour autant donner un syndrome de CUSHING.



Formule de l'ACTH.

Comparaison avec l'α-MSH et l'α_2-CRF ; localisation des activités biologiques ;
ACTH de synthèse : 1 à 24 et 1 à 25.

Reproduit avec l'aimable autorisation
des Editions MASON.

C'est encore RATCLIFFE qui leur a consacré une étude récente. En effet cet auteur rapporte un groupe d'observations de malades porteurs de tumeurs au sein desquelles il a été décelé des taux élevés d'ACTH, aussi élevés que ceux trouvés dans des tumeurs avec tableau clinique et biologique d'hypercorticisme ; mais ces malades ne présentaient aucun signe d'hypercorticisme.
Aucune explication récente convaincante n'a été donnée à ce phénomène.

L'ACTH est-il seulement synthétisé et non libéré par défaut d'un "Releasing-Factor"?
Ou les propriétés de cet ACTH sont-elles suffisamment proches de celles de l'ACTH normal pour qu'on puisse le doser mais assez différentes à un niveau indéterminable pour qu'il soit inopérant au niveau de la cortico-surrénale ?

Il ressort de cette étude physio-pathogénique qu'il n'existe pas un, mais plusieurs syndromes de l'ACTH ectopique Peut-être existe-t-il une ou des substances non encore identifiées dont la présence ou l'absence au sein de la cellule contribue à donner à la secrétion d'ACTH telle ou telle expression que nous avons décrites. Finalement, la seule certitude que nous avons est qu'il existe des tumeurs qui secrètent l'ACTH à partir de l'information que leurs cellules reçoivent de leur matériel chromoscmique, et l'observation de ORTH relative à une tumeur mise en culture et ayant secrété pendant un an cette substance est là pour le prouver.

TRAITEMENT

Il est évident que le traitement idéal du syndrome de l'ACTH ectopique est l'ablation chirurgicale complète de la tumeur coupable.

Malheureusement, la plupart de ces tumeurs sont malignes et non extirpables, soit que l'envahissement loco-régional est trop important, soit qu'elles ont metastasé à un point que l'extirpation de la tumeur mère n'a plus aucun sens.

En fait le problème majeur qui se pose dans l'immédiat est l'HYPERCORTISOLISME GRAVE dont souffrent ces malades et quelles que soient les possibilités chirurgicales il convient de les en soulager rapidement.

On pourrait avoir recours à la surrenalectomie bilatérale, elle n'est pas toujours possible, la plupart du temps les malades sont en trop mauvais état et ne peuvent faire les frais d'une telle intervention.

La surrenalectomie subtotale est récusée soit par le chirurgien qui sait que ce tissu hyperplasique est éminamment friable, soit par la perspective d'une récidive.

C'est pourquoi la réalisation d'une surrenalectomie "médicale" par le biais d'agent bloquant la synthèse du cortisol est pratiquée avec succès depuis quelques années.

Le plus connu et le plus utilisé de ces produits est sans conteste l'O, P'DDD (Ortho-para'dichloro-diphenyl-dichloroethane).

Mais il faut 4 à 6 semaines avant que ce produit ait son plein effet ; lorsque le malade est à un stade très avancé de la maladie on ne peut trop attendre.
Il est possible d'avoir recours à d'autres inhibiteurs de la bio-synthèse des corticosteroides tels que l'AMINOGLUTETHIMIDE ou la METOPYRONE dont les délais d'action se chiffrent en heures et non en semaines.

Dans une observation très récente, CARREY et ORTH ont administré dans un premier temps la combinaison "aminoglutéthimide-métopyrone", mais la survenue d'un état confusionnel n'a pas permis de poursuivre l'aminoglutéthimide qui fut remplacé par l'O.P'.DDD. Au bout de quatre mois de cette combinaison thérapeutique, le taux de secrétion des corticostéroïdes, fut amené à un niveau addisonien au point que l'on dut administrer au patient des corticoïdes.

En résumé, on peut dire que la surrénalectomie est battue en brèche par les anticortisoliques de synthèse, dont à vrai dire on ne connaît pas bien le mécanisme d'action.

CONCLUSION

Si la réalité d'une secrétion hormonale ectopique et "inapropriée" n'est plus contestée, les mécanismes intimes n'en sont pas encore connus. Sur le plan pratique, l'important est de pouvoir rattacher l'hypercorticisme à une étiologie tumorale extrahypophysaire le plus rapidement possible, et l'on a constaté qu'un certain nombre de ces hypercorticismes s'exprimaient biologiquement bien avant les premiers signes cliniques de la maladie, permettant ainsi de gagner un temps précieux.

Il apparaît également que si en matière de tumeur maligne on peut se fier aux épreuves dynamiques pour étayer fortement le diagnostic de syndrome de l'A.C.T.H. ectopique, il n'en est pas de même quand il s'agit d'un carcinoïde, et c'est dans ce cas qu'il convient de s'appuyer sur le tableau clinique et biologique, très souvent évocateur pour établir sa conviction et chercher la tumeur en cause.

Enfin, il apparaît qu'il existe probablement plusieurs syndromes de l'A.C.T.H. ectopique, la diversité des réponses aux épreuves dynamiques est là pour en témoigner de même que la découverte au niveau de certaines tumeurs d'une substance "C.R.F.-Like".

Nous ne voudrions pas terminer ce travail en soulevant une querelle sémantique. Cependant, compte-tenu des différences qui nous ont paru souvent importantes entre le tableau décrit par CUSHING, tant sur le plan clinique que

biologique, et les hypercorticismes liés à la secrétion d'une substance "A.C.T.H.-Like" par une tumeur non hypophysaire, nous pensons que RATCLIFFE a raison de proposer la substitution à l'appellation classique de syndrome de CUSHING para-néoplasique, du terme de syndrome de l'A.C.T.H. ectopique, bien que les résultats des dosages biologiques ne concordent pas parfaitement dans toutes les observations.

Vu le Président du Jury
Mr. le Pr. P. RAMBERT

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie
de Paris
Mr. R. MALLET

Vu le Directeur de l'U.E.R.
Mr. le Pr. P. CASTAIGNE

BIBLIOGRAPHIE

MEADOR CK, LIDDLE GW, ISLAND DP - Cause of Cushing's syndrome in patient with tumors arising from nonendocrine tissue. J. CL. ENDOCRINOLOGY METAB. 22:693-703, 1962.

LIDDLE, ISLAND, MEADOR - Normal and abnormal regulation of corticotropinc secretion in man. Recent PROPR Horm Res 18: 125-166 1962.

LIDDLE GW, GINVENS JR, NICHOLSON WE - The ectopic ACTH syndrome Cancer Res 25:1057-1061 1965.

LANDON J, JAMES VHT, PEART WS - Cushing'syndrome associated with a corticotrophin-producing bronchial neoplasm. Results of corticotrophin assayss and of pituitary-adrenal function tests. Acta endocrinol. (Kbh) 56: 321-332 1967.

MIURA K, SASAKI E, KATUSHIMA I - Pituitary-adrenocortical studies in a patient with Cushing'syndrome induced by thimoma. J. Clin Endocrinol Metab 27:631-637 1967.

STEEL K, BAERG RD, ADAMS DO - Cushing's syndrome in association with a carcinoid tumer of the lung. J Clin Endocrinol Metab 27:1285-1289 1967.

STROTT CA, NUGENT CA, TYLER FH - Cushing's syndrome caused by bronchial adenomas Am J Med 44:97-104 1968.

JONES JE, SHANE SR, GILBERT E - Cushing'syndrome induced by ectopic production of ACTH by a bronchial carcinoid J Clin Endocrinol Metab 29:1-5 1969.

AMATRUDA TT, UPTON GV, GELFMAN NA - Partial characterisation of ACTH-like peptides in ectopic-ACTH-syndrome : Abstract and program of the fifty first annual meeting of the endocrine society New-York, june 27-29 1969 p.119.

UPTON GV, AMATRUDA TT Jr. - Evidence for the presence of tumor peptides with corticotopin-releasing-factor-like activity in the ectopic ACTH syndrome The New Engl Jurn Med 285:419-424 19 aug 1971.

COHEN RB, TOLL GB, CASTELMAN B - Bronchial adenomas in Cushing'syndrome Their relation to thymomas and oat-cell carcinimas associated with hyper adreno-cortiçism Cancer 13 812 1960.

MASON A.S., RATCLIFFE J.C., BUCKLE R.M. - ACTH secretion by bronchial carcinoïd tumors clinical endocrinol 1972 I/I 3-25

RATCLIFFE J.G., KNIGHT RA, BESSOR GM. - Tumor and plasma ACTH concentrations in patient with and without the ectopic ACTH syndrome clinical endocrinol 1972 I/I (27-44)

CORRIN B, MAC MILLAN M. - Fine structure of an oat cell carcinoma of the lung associated with ectopic ACTH syndrome Brit J. Cancer 1970 24/4 (755-758).

ORTH NN and LIDDLE - Result of treatment of 108 patients with cusching syndrome NEJM 1971 285/5 (243-247).

MELLRY SC. - Therapeutic possibility in cusching syndrome NEJM 1971 285/5 (288-289).

Y. MARIMOTO, LOSAKA JAPON - Cusching syndrome caused by a malignant tumor of the scrotum J. Clin endocrinal 1971 32-2 201/210.

WEISS. E.R. - Evaluation of stimilation and suppression test in the etiological diagnostic of cushing syndrome ann Intern med 71/941 9 nov. 1969.

Le syndrome de Cushing. - Rapport 9ème Réunion des Endocrinologistes de langue française. 284p. Masson ED. 1967.

BROWN W.H. - Acase of pluriglandular syndrome "diabetes of bearded women"
Lancet 1928- II 1022-1023

BRICKNER PH-W LYONS Michaël, LANDAU Jack S. - Cushing'syndrome associated with non-endocrine Neoplasms. A review and a new case ; the first with carcinema of the gale blader.
AM. J. MED. 31 - 4 - 1961 632-639.

BURGSTEDT M.J. - Von thymus carcinom und Cushing syndrom.
Msch Kinderheilk 1956 104 395-398.

CHAO-LING C., TZE-CHUN L., TUNG-TS'UN et CH'OU NUNG - Cushing's syndrome associated with bronchogenic carcinoma of the lungs.
Ch. Med. J. 1958 - 77 - 260-261.

CROSNIER J. et TIMMERMANS L. - Trois cas d'alcalose avec hypokaliémie au cours de l'évolution de cancers. Rôle probable d'un hypercorticisme.
Semaine des Hôpitaux 1960 - 36 - 2516-2518.

DAVID R., B. KENEDY B.J. - Carcinoïd syndrome associated with adrenal hyperplasia.
Arch of Int. Med 1962 - 109 n°2 - 192-200.

DEL CASTILLO E.B., TRUCCO E. et MANZUOLI J. - Maladie de Cushing et cancer du pancréas.
Presse Médicale 1950 - 58 - 8783-8785.

DIFFERRANTE N., MAGLIOCCA R., NATALIA. et ZILLI E. - Su una rara asservazione clinica : marbo di Cushing et seminema del testicolo.
Policlinico Sez. prot. 1951 - 58 - 1349 - 1354.

DOMART A., HAZARD J., HUSSON R. et LABRAN G. - Alcalose hypokaliémique et cancer (à propos de 2 observations personnelles).
Semaine des Hôpitaux de Paris 1964. 18/4 - 1082 - 1087.

EDMUNDS A.W.B. Mac KEOWN K.C., COLEMAN P.N. - Acase of Cushing's syndrome with Pigmentation and severe hypokaliemic alcalosis.
J. Clin. Path. 1958 - II - 237-243.

ENGEL M.D., FRANCK L. and LAWRENCE KAHANA - Cushing's syndrome with malignant corticotropin producing tumor. Remission and relapse following.
Am. J. Med. 963 - 34 - 726-34.

FARMANT PC - INSLEY J. - Lancet 1960 - 2 - 434.

FRANCK E.L. - Thymuskarcinom mit Cushingschem syndrom.
Scheweiz Med. Wsch. 1945 - 7 - 152-154.

GELFMAN N. A. - Bronchogenic carcinoma with Cushing's syndrome. A review with the report of an additional case.
Am. Rev. Resp. Diseases 1961 - 83 - 555-62.

GOLD L. SCHNIDER B.I. - Some unusual syndromes associated with neoplastic diseases.
Ann. Int. Med. 1959 - 51 - 890-896.

HARRISSON M.T., MONTGOMMERY D.A., RAMSEY A.S., BERTSON J.M., WELBOURN R.B. - Cushing's syndrome with carcinoma of bronchus and with features suggesting carcinoïd tumor.
Lancet 1957, 23-25.

HEMLEY SD - ARIDA E.J., FINLEY N. - Cushing's syndrome associated with bronchogenic carcinoma.
Radiology 1963 - 80 - 11.

HOKFELT B., SJUGREN B., FALKHEDEN T. - Steroïd hormone production in a case of Cushing's syndrome with electrolytes changes simulating primary aldosteronism.
Act. endocr. Kbh. 1959-31-175-184.

HUBBLE D. - Cushing's syndrome and thymie carcinoma
Quart. J. Med. 1949 - 18 - 137-147.

KOGUT M.D., DONNELL G.N. - Studies in a Cushing's syndrome : Association with renal ganglioneuro-blastana.
Am. Jour. Dis of children 1960 100-4 125/545 - 126/546

Mac CULLAGH E.P. - TRETBAR N.A. - Treatment of Cushing's syndrome with amphenone : report of two cases one with hypophyseal abnormality.
J. End. 1942-1943 - 3 - 347-355.

SCHOLZ D., A. RIGGS B.L., BANN R.C., LIDDLE G.W. - Clinics on endocrine and metabolic diseases 8. Adrenocortical hyperfunction associated with corticotropin secreting bronchogenic carcinoma ; report of a case.
Pr Mayo Clin. 1963 - 38 - 45-51.

THORNE M.G. - Cushing's syndrome associated with bronchial carcinoma An enquiry into the relationship of this syndrome to neo-plastic disease.
Guy's Hos. Rep. 1952 - 101 - 152-272.

LIDDLE G.W., ISLONG D.P., NICHOLSON N.E., SHIMIZU N. - Non pituitary neoplasms and Cushing's Syndrome : "Ectopic adrenocortropin" produced by non-pituitary neopleasms.
Arch. Int. Med. Chicago III : 471 - 5 - 1963.

DAVID N., ORTH M.D., and CRANT W., LIDDLE M.D. - Results of treatment in 108 patients with cushing's syndrome.
N.E.J.M.
Volume 285, July 29, 1971, Number 5.

H. BRICAIRE et L.M. WOLF - Traitement du syndrome de Cushing
Revue du Prat. 1er Décembre 66, p. 4.155 - 4.163.

B.L. PIMSTONE, C.J. UYS, L. VOGELPOEL - Studies in a case of Cushing's Syndrome due to an ACTH-Producing Thymic Tumour October 1972 the American Journal of Medecine Volume 53.

MORETTI G., BROUTET A., BEYLOT J., BIOULAC P., Mme VEYRET V.- Hypercorticisme surrénalien et réticulosarcome.
Sem. Hôp. PARIS 1972 48 N°2 143-146.

C.H. RILEY, M.A. LECUTIER - Atypical Cushing's Syndrome Associated with Bronchial Carcinoid.
British Medical Journal 1969, 2, 291-292.

P. HARTEMANN, J. LECLERE et E. MOLLET - Les syndromes endocriniens Paranéoplasiques. Feuillets Prat. 1969, 34.

J.P. LUTON, F. GIRARD, M.T. PHAM-HUU-TRUNG, M. BINOUX, J.LEPRAT, H. BRICAIRE. - Thymome malin avec hypercorticisme Etude clinique et biologique, pré- et post opératoire
Aun. Med. interne, Janvier 1970, 121, n°1, pp.61-74.

J. BRUN, A. REVOL et P. QUENEAU - Cancers broncho-pulmonaires avec Hypercorticisme vrai ou dégradé
La Presse Médicale, 29 novembre 1969, 77, n°51, p. 1891-1894.

GILBERTS OMENN M.D. - Ectopic hormone syndromes associated with Tumors in childhood.
Pediatrics, Vol. 47, n° 3, March 1971.

ALAN BALSAM, M.D. GERALD,BERNSTEIN M.D. JAY,GOLDMAN BERNARD A. Ectopic adrenocorticotropin syndrome.
Associated with carcinoma of the colon Gastroenterology. Vol. 62, n°4.

WERK et AL. - Adrenocortical Function in Lung Carcinoma
American J. of Med. Vol. 34 February 1963.

J.J. MENAGE - Endocrinopathies Para-Néoplasiques
R.P. 1973 23,II (21 févr. 1973).

M. ALBEAUX-FERNET - Les Hypercorticismes paranéoplasiques.
G.M. de FRANCE - Tome 76, n°14 du 15-V-1969.

JOHN E. JONES, STANLEY R. SHANE, ENID GILBERT. - Cushing's Syndrome Induced by the Ectopic Production of ACTH by Bronchial Carcinoid J. Clin Endocr. 29, I, 1969.

A.M.S. MASON, J.G. RATCLIFFE, R.M. BUCKLE and A. STUART MASON. - ACTH secretion by bronchial carcinoid Tumours.
Clinical Endocrinology (1972) I, 3-25.

J.G. RATCLIFFE, R.A. KNIGHT, G.M. BESSER, J. LANDON and A.G. STANSFELD. - Tumour and plasma ACTH concentrations in patients with and without the ectopic ACTH syndrome.
Clinical Endocrinology (1972) I, 27-44.

K.E.W. MELVINS A.H. TASHJIAN JR. C.E. CASSIDY. - Cushing's syndrome caused by ACTH and Calcitonin-secreting Medullary carcinoma of the Thyroid.
Metabolism 19 : n°10 October, 831-838 1970.

M. LINQUETTE et M. DECOULX (Lille). - Hypercorticismes métaboliques (Syndromes de Cushing).
Revue du Prat. 1er décembre 66, 4137-4153.

D.E. SCHTEINGART JEROME, W. CONN,DAVID N.ORTH ORTHY S. HARRISSON JAMES, E. FOX. and JOSEPH J. BOOKSTEIN. - Secretion of ACTH and B-MSH by an Adrenal medullary Paraganglioma
J. Clin Endocr. 34 : 676, 1972.

ROBERT M. CAREY, DAVID N. ORTH and WILLIAM H. ARTMANN. - Malignant Melanoma with Ectopic Production of adrenocorticotropic hormone : Palliative Treatment with inhibitors of adrenal Steroid Biosynthesis.
J. Clin Endocrinology 36: 482, 1973.

O'NEAL, L.W. KIPNIS, D.M. LUSE, S.A. LACY, P.E. & JARETT L.- Secretion of various endocrine substances by ACTH-secreting tumors-gastrin, melanotropin, norepinephrine, serotinin, parathormone, vasopressin, glucagon Cancer, 21, 1219 (1968).

PRUNTY, F.T.G. BROOKS, R.V. DUPRE, J. GIMLETTE, T.M.D. HUTCHINSON, MILLS I.H. - Adrenocortical hyperfunction and potassium metabolism in patient with nonendocrine tumors and Cushing's syndrome journal G. clinical Endocrinology 23, 737 (1963).

RILEY, C.J. & LECUTIER M.A. - Atypical Cushing's syndrome associated with bronchial carcinoid. British Medical Journal, ii, 291. (1969).

ROSS E.J. - The cancer cell as an endocrine organ. Recent Advances in Endocrinology (ED. by V.H.T. James) p.293. CHURCHILL London (1968).

SOBOTA, J.T. & REED, R.J. - Multiple bronchial adenomas, Cushing's syndrome and hypokaliémic alkalosis. Diseases of the Chest, 46, 367. (1964).

VINGERHOEDS, A.C.M. DE KINDEREN, P.J. THUSSEN, J.H.H. & SCHWARZ F. - Detection of an ACTH-secreting bronchial carcinoid tumour eighteen months after adrenalectomy for Cushing's syndrome. Acta Endocrinologica, 67, 625 ((1971).

ESCOVITZ WE. & REINGOLD I.M. - Functioning malignant bronchial carcinoma with Cushing's syndrome and recurrent sinus arrest. Annals of Internal Medecine, 54 1248 (1961)

FRIEDMAN, M. MARSHALL JONES, P. & ROSS E.J. - Cushing's syndrome : adrenocortical hyperactivity secondary to neoplasms arising outside the pituitary-adrenal system. Quarterly Journal of Medicine, 35, 193 (1966).

GORDEN P., BECKER C.E., LEVEY G.S. & ROTH J. - Efficacy of amino-glutethimide in the ectopic ACTH syndrome. Journal of Clinical Endrocrinology, 28, 921 (1968).

HARRISSON M.T., MONTGOMERY, D.A.D. RAMSEY, A.S. ROBERSON J.H. & WELBOURN R.B. - Cushing's syndrome with carcinoma of bronchus. Lancet, I, 23 (1957).

HILLS, E.A. - Adenocarcinoma of the bronchus with Cushing's syndrome, carcinoid syndrome, neuromyopathy and urticaria. British Journal of Diseases of the Chest, 62, 88. (1968).

LIDDLE G.W., NICHOLSON W.E., ISLAND D.P., ORTH D.N., Abe K. & LOWDLER S.C. - Clinical and laboratory studies of ectopic humoral syndromes. Recent Progress in Hormone Research, 25, 283. (1969).

LIPSEET,M.B., ODELL W.D., ROSENBERG L.E. & WALDMANN T.A. - Humoral syndromes associated with nonendocrine tumors. Annals of Internal Medicine, 61, 733 (1964).

MASON A.S.,- Réflections on Cushing's Syndrome. Proceedings of the Royal Society of Medicine, 64, 749. (1971).

MASON A.S. & GREENBAUM D. - Cushing's syndrome. Proceedings of the pigmentation. British Medical Journal, ii, 445 (1962).

MEADOR C.K., LIDDLE G.W., ISLAND D.P., NICHOLSON W.E., LUCAS C.P., NUCKTON J.G. & LUETCSHER J.A. - Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from nonendocrine tissue. Journal of Clinical Endocrinology, 22, 693. (1962).

MORSE W.I., KERENYI N. & NELSON D.H. - Prolonged hyperadrenocorticotrophism and pigmentation associated with bronchial carcinoid tumour. Canadian Medical Association journal 96, 104 (1967).